

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Neoplasma adalah suatu massa abnormal pada jaringan yang tumbuh secara cepat dan tidak terkoordinasi melebihi jaringan normal dan dapat menetap walaupun rangsangan pencetus perubahan tersebut telah hilang (Kumar, 2005). Di dunia, terdapat 500.000 kasus baru kanker serviks dan 250.000 penderita kanker serviks yang meninggal setiap tahunnya. Hampir 80% kasus yang terjadi saat ini, lebih berdampak pada negara-negara miskin yang sulit dalam mendeteksi dini terjadinya kanker serviks (WHO, 2010), sedangkan di Indonesia, hingga saat ini 50 dari 100.000 perempuan terkena kanker serviks (Moh. Joeharno, 2008). Karsinoma serviks menduduki peringkat kedua penyebab kematian pada wanita setelah karsinoma payudara.

Human Papiloma Virus (HPV) dapat menjadi salah satu etiologi dari terjadinya karsinoma serviks pada seorang wanita. Faktor risiko lainnya yang dapat mengakibatkan terjadinya kanker serviks adalah rokok, kontrasepsi oral, immunosupresi pada wanita yang terkena HIV, diet (rendah serat), infeksi *Chlamydia*, multiparitas, hamil usia muda, obat-obat hormonal seperti diethylstilbestrol (DES), dan genetik (*American Cancer Society*, 2010).

Pengobatan pada pasien kanker biasanya menggunakan metode kemoterapi ataupun kemoradiasi sesuai dengan stadium kanker yang diderita. Untuk melakukan kemoterapi maupun kemoradiasi memerlukan biaya yang tidak sedikit dan juga memiliki berbagai efek samping dari pengobatan. Efek samping yang muncul biasanya adanya rasa mual bahkan hingga muntah, kerontokan rambut dan juga gangguan pada sistem pencernaan. Oleh sebab itu saat ini banyak orang yang berpindah menggunakan obat-obatan herbal yang berasal dari tumbuh-tumbuhan. Penggunaan obat-obat herbal ini dimaksudkan agar dapat mengurangi

gejala bahkan menyembuhkan dari kanker dan memberikan efek samping sesedikit mungkin.

Sejak dahulu, masyarakat Indonesia terbiasa menggunakan bahan-bahan dari alam untuk menyembuhkan penyakit. Daun sirih (*Piper betle* Linn) merupakan salah satu tanaman yang biasa digunakan sebagai pembersih pada alat genitalia eksterna dari wanita (Ike Yuni Sundayarwati, 2005).

Sirih (*Piper betle* Linn) mempunyai kandungan berupa fenol serta turunannya seperti kavikol yang bersifat antiseptik yang lima kali lebih baik daripada fenol biasa. Sifat antiseptik ini dapat membunuh bakteri sehingga sering digunakan sebagai antibakteri dan antifungi. Eugenol yang juga terdapat pada daun sirih, dapat berperan sebagai antiinflamasi, dimana eugenol dapat menghambat lipoksigenase (LOX), suatu jalur yang akan membuat respons proinflamasi pada suatu peradangan (Pin et al., 2010). Menurut Chang et al., 2002, Rathee et al., 2006 dalam Pin et al., 2010, kandungan hidrosikavikol (HC) yang terkandung dalam daun sirih berperan sebagai antioksidan. Selain HC, sirih juga mengandung beta karoten yang berperan sebagai antioksidan (Nuri Andarwulan, 1996).

Arya Sri Sadono (2008), mengungkapkan bahwa flavonoid yang terdapat pada daun sirih memiliki aktivitas sitotoksik, sehingga dapat digunakan juga sebagai antikanker. Senyawa flavonoid merupakan senyawa polifenol yang dapat digunakan sebagai kemopreventif dan pengobatan untuk kanker, selain itu juga dapat menjadi antioksidan yang menghambat oksidasi LDL, efek anti inflamasi, anti alergi, pemerangkap peroksid, hidroksil, dan radikal bebas superoksida. Selain itu, flavonoid juga dapat menginduksi apoptosis dari beberapa cancer cell line. Tetapi mekanisme induksi apoptosis dari senyawa flavonoid ini masih belum diketahui (Ren, 2003).

Uji aktivitas antikanker pada daun sirih ini belum banyak diteliti sehingga perlu penelitian lebih lanjut untuk mengungkapkan potensi daun sirih (*Piper betle* Linn) dalam menghambat karsinogenesis karsinoma serviks.

1.2 Identifikasi masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan beberapa pertanyaan sebagai berikut:

- Apakah fraksi etil asetat daun sirih memiliki aktivitas sitotoksik secara *in vitro* pada kultur sel HeLa
- Apakah fraksi etil asetat daun sirih memiliki aktivitas induksi apoptosis secara *in vitro* pada kultur sel HeLa

1.3 Tujuan Penelitian

- Mengetahui aktivitas sitotoksik secara *in vitro* dari fraksi etil asetat daun sirih pada kultur sel HeLa dengan parameter kemampuan membunuh sel karsinoma (*Inhibitory Concentration (IC50)*).
- Mengetahui aktivitas induksi apoptosis secara *in vitro* dari fraksi etil asetat daun sirih pada kultur sel HeLa dengan parameter persentase (%) sel yang mengalami apoptosis dibandingkan dengan doksorubisin.

1.4 Manfaat Penelitian

Mengetahui potensi daun sirih dalam menghambat karsinogenesis karsinoma serviks.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Tubuh manusia memiliki jutaan sel. Sel-sel yang normal akan bertumbuh, membelah dan juga akan mati pada waktunya. Pada usia muda, sel dengan cepat membelah, tapi setelah usia dewasa sel akan tumbuh lebih lambat dan sel akan membelah untuk menggantikan sel yang rusak dan yang sudah mati. Sifat

pertumbuhan sel kanker berbeda dengan sel normal. Saat sel normal mati, sel kanker akan tetap tumbuh dan akan terus membentuk sel kanker yang baru. Sel kanker yang tumbuh dapat menginvasi ke jaringan dan bersifat sulit dikendalikan (*America Cancer Society*, 2010).

Sel HeLa merupakan *continous cell line* yang diturunkan dari sel epitel kanker serviks seorang wanita penderita kanker serviks bernama Henrietta Lacks yang meninggal pada tahun 1951. Sel HeLa berasal dari sel serviks yang terinfeksi oleh HPV tipe 18. Sel ini mengekspresikan onkogen, yaitu protein E6 dan E7 yang terbukti dapat menyebabkan sifat imortal pada kultur primer keratinosit manusia (Andrea Thea Rosita, 2009).

Daun sirih (*Piper betle* Linn) memiliki berbagai macam kandungan seperti fenol, kavikol, eugenol, hidroksikavikol, beta karoten dan flavonoid yang bersifat sebagai antiseptik dan antioksidan. Beberapa penelitian mengatakan bahwa senyawa flavonoid dapat berefek sitotoksik yang dapat digunakan sebagai antikanker (Setiawan Dalimartha, 2008). Oleh sebab itu, peneliti ingin meneliti apakah senyawa dalam daun sirih (*Piper betle* Linn) dapat memberikan efek antikanker pada karsinoma serviks .

1.5.2 Hipotesis

- Fraksi etil asetat daun sirih memiliki aktivitas sitotoksik secara *in vitro* pada kultur sel HeLa.
- Fraksi etil asetat daun sirih memiliki aktivitas induksi apoptosis *secara in vitro* pada kultur sel HeLa.

1.6 Metodologi

Metodologi penelitian ini adalah deskriptif eksperimental laboratorium. Untuk mengetahui aktivitas sitotoksik dan induksi apoptosis fraksi etil asetat daun sirih (*Piper betle* Linn) pada sel HeLa, maka dilakukan uji dengan parameter kemampuan membunuh sel karsinoma (IC50) dan persentase (%) sel yang mengalami apoptosis.

1.7 Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian dilakukan di Pusat Penelitian Ilmu Kedokteran (PPIK) Universitas Kristen Maranatha dan Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) sejak November 2010 hingga November 2011.